

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

**C 07 C 101/04**

C 07 C 101/18

C 07 C 99/00

A 61 K 31/195

⑪

## Offenlegungsschrift 26 26 467

⑫

Aktenzeichen:

P 26 26 467.5

⑬

Anmeldetag:

12. 6. 76

⑭

Offenlegungstag:

29. 12. 77

⑯

Unionspriorität:

⑰ ⑱ ⑲

—

⑮

Bezeichnung:

Cyclische Aminosäure-Derivate

—

⑯

Anmelder:

Gödecke AG, 1000 Berlin

⑯

Erfinder:

Hartenstein, Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 7801 Stegen;  
Satzinger, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 7809 Denzlingen;  
Herrmann, Manfred, Dr., 7811 St Peter

⑯

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

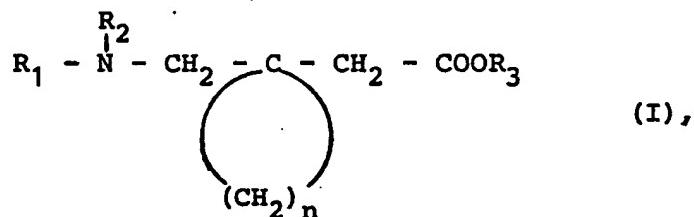
DT-AS 12 74 578

GB 14 15 338

US-Z: Chemical Abstracts Bd.76, (1972) Ref.  
41917s

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder  
einen Methylrest,  $\text{R}_2$  einen  
niederen Alkyl-, Cycloalkyl-  
oder gegebenenfalls kernsub-  
stituierten Benzylrest oder  
einen Furfuryl- oder Thiophen-  
methylrest,  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder  
einen niederen Alkylrest und  
 $n$  die Zahlen 4 bis 6 bedeuten,

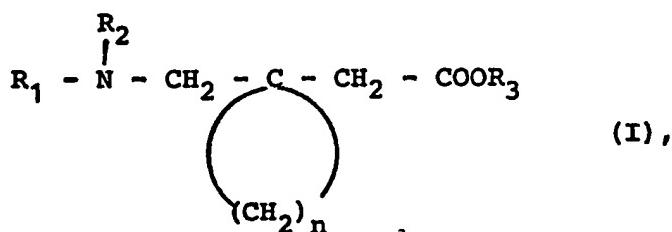
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 $\text{R}_1$  Wasserstoff oder einen Methylrest,  $\text{R}_2$  einen niederen Alkyl-  
rest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Benzylrest  
und  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet.

709852/0026

verestert oder umestert und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder einen Methylrest,  $R_2$  einen niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls kernsubstituierten Benzylrest oder einen Furfuryl- oder Thiophenmethylrest,  $R_3$  Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest und  $n$  die Zahlen 4 bis 6 bedeuten,

sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Benzylverbindung mittels Formaldehyd zusätzlich reduktiv N-methyliert und den Benzylrest anschließend mit Palladium-Kohle hydrogenolytisch abspaltet.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 nebst üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

Gödecke AG

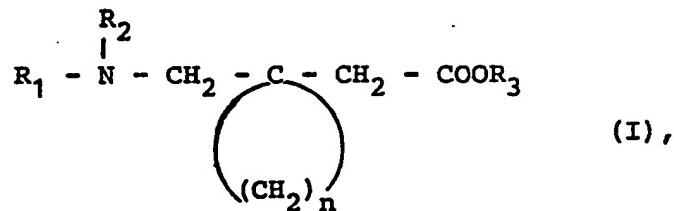
1000 Berlin 10

Salzufer 16

Cyclische Aminosäure-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-substituierte cyclische Aminosäure-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder einen Methylrest,  $R_2$  einen niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls kernsubstituierten Benzylrest oder einen Furfuryl- oder Thiophenmethylrest,  $R_3$  Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest und  $n$  die Zahlen 4 bis 6 bedeuten,

709852/0026

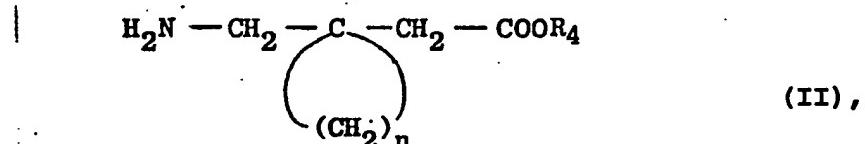
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen.

Unter niederen Alkylgruppen werden geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit bis zu 8, vorzugsweise bis zu 5 Kohlenstoffatomen, insbesondere die Methyl-, Äthyl-, Isopropyl-, n-Butylgruppe und Isopentylgruppe verstanden.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß  $R_1$  Wasserstoff oder einen Methylrest,  $R_2$  einen niederen Alkylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Benzylrest und  $R_3$  Wasserstoff oder eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen hypothermische und z.T. narkosepotenzierende oder sedierende Eigenschaften und zeichnen sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus. Überraschenderweise wurde im Tierversuch auch ein bemerkenswerter Schutzeffekt gegen den durch Thiosemicarbazid induzierten Krampf gefunden. Einige Verbindungen dieser Reihe entfalten auch gegen den Cardiazolkrampf eine erhebliche Schutzwirkung. Die Verbindungen sind zur Therapie bestimmter zerebraler Erkrankungen geeignet. So eignen sie sich zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, von Schwindelanfällen, der Hypokinese und von Schädeltraumen, und bewirken eine Verbesserung der zerebralen Funktionen. Sie stellen deshalb auch besonders wirksame Geriatrika dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher  $\text{R}_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und  $n$  die Zahlen 4 bis 6 bedeuten,

709852/0026

reduktiv N-alkyliert und gegebenenfalls mit einem Alkohol der allgemeinen Formel III

$\text{HO}-\text{R}_3$  (III),

in welcher  $\text{R}_3$  die oben  
genannte Bedeutung hat,

verestert oder umestert und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Die erfindungsgemäße Alkylierung wird nach an sich bekannten Verfahren durchgeführt (Houben-Weyl, Bd. 11/2, S. 330), indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel II zunächst mit einer Carbonylverbindung, die eine dem Rest  $\text{R}_1$  bzw.  $\text{R}_2$  entsprechende Anzahl Kohlenstoffatome besitzt, umsetzt und das erhaltene Zwischenprodukt *in situ* oder nach Isolierung mit Hilfe eines Reduktionsmittels in das Endprodukt überführt.

Man arbeitet hierbei in einem indifferenten Lösungsmittel und verwendet als Reduktionsmittel z.B. katalytisch erregten Wasserstoff, Metallhydride wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid oder Ameisensäure.

Geeignete Carbonylverbindungen sind aliphatische Aldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Isobutyraldehyd, Butyraldehyd, Valeraldehyd und Ketone wie z.B. Aceton, Methyläthylketon, Methylpropylketon, Diäthylketon, Cyclohexanon, Cyclopentanon oder Cycloheptanon.

Als aromatische Aldehyde kommen in Frage: Benzaldehyd, Halogenaldehyde wie z.B. Chlorbenzaldehyd oder Brombenzaldehyd, Tolu-aldehyd, Mono- und Dihydroxybenzaldehyd, Methoxybenzaldehyd, Di- und Trimethoxybenzaldehyd wie z.B. Veratrumaldehyd, Piperonal und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, Hydroxymethoxybenzaldehyd, wie z.B. Vanillin oder Isovanillin sowie Furfurol oder Thiophen-aldehyd.

Bei der Umsetzung mit Formaldehyd erhält man die N-Methyl- bzw. N,N-Dimethylverbindungen, während die übrigen Aldehyde nur zu N-monosubstituierten Verbindungen führen. Die N,N-gemischtsesubstituierten Verbindungen werden demzufolge so hergestellt, daß man zunächst mit einer Carbonylverbindung, die eine dem Rest  $R_2$  entsprechende Anzahl Kohlenstoffatome besitzt, reduktiv alkyliert und dann mittels Formaldehyd den Methylrest  $R_1$  einführt.

Verbindungen der Formel I, in denen  $R_1$  Wasserstoff und  $R_2$  eine Methylgruppe darstellt, lassen sich gezielt herstellen, indem man die N-Benzylverbindung mittels Formaldehyd zusätzlich reduktiv N-methyliert und den Benzylrest anschließend mit Palladium-Kohle hydrogenolytisch abspaltet.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit äquivalenten oder überschüssigen Mengen einer Carbonylverbindung in einem inerten Lösungsmittel, wobei auch bevorzugt die Carbonylverbindung selbst als Lösungsmittel dienen kann, umgesetzt und in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium-Kohle oder Platindioxid, bei Raumtemperatur oder mäßig erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei 20°C bis 50°C, hydriert. Die Hydrierung wird bei einem Wasserstoffdruck von etwa 1-5 atm durchgeführt. Die reduktive Alkylierung, insbesondere die Methylierung oder Benzylierung kann, wie oben erwähnt, auch in der Weise erfolgen, daß das durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II sich bildende Zwischenprodukt mit Natriumborhydrid [Helv. Chim. Acta 46, S. 327, (1963)] oder Natriumcyanoborhydrid [J. Org. Chem. 37, S. 1673, (1972)] reduziert wird. Hierbei verwendet man polare Lösungs-

709852/0026

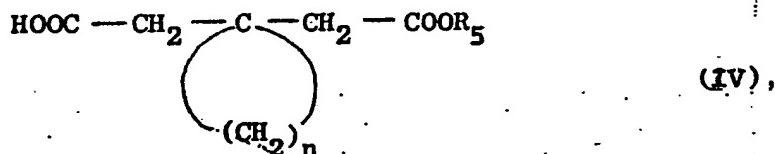
mittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder deren wässrige Gemische. Die Reduktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 25°C durchgeführt.

Die N-Methylierung der monosubstituierten Aminosäuren kann auch unter den Bedingungen der Leuckart-Wallach-Reaktion mittels Formaldehyd/Ameisensäure [Houben-Weyl, Bd. 11/2, S. 33] erfolgen.

Für den Fall, daß R<sub>3</sub> ein niederer Alkylrest sein soll, wird die Carboxylgruppe der erhaltenen Aminosäuren in an sich bekannter Weise verestert. Am einfachsten wird die Reaktion so durchgeführt, daß die freie Aminosäure gemäß allgemeiner Formel I, bzw. deren Salz in einem Überschuß des als Veresterungskomponente dienenden Alkohols gelöst, und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt wird. Man erhält so direkt das entsprechende Aminosäure-ester-hydrochlorid.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher R<sub>5</sub> eine Alkylgruppe, mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und n die oben genannte Bedeutung hat,

über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



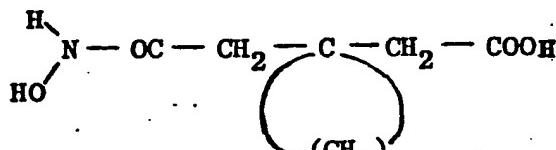
(V),



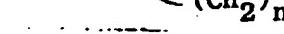
in welcher n die oben genannte  
Bedeutung hat,

dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

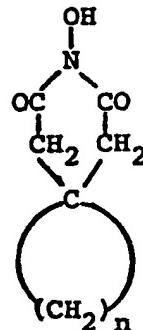


(VI),



in welcher n die oben genannte  
Bedeutung hat,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VI a,



(VI a),

in welcher n die oben genannte  
Bedeutung hat,

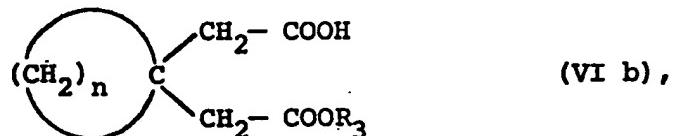
dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschließend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV erfolgt in der seit langem unter dem Namen "Curtius'scher Abbau" bekannten Verfahrensweise. Die freie Carboxylgruppe wird hierbei zunächst durch Überführung in ein reaktives Derivat wie z.B. ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit einem geeigneten Azid, z.B. Natriumazid umgesetzt. Das so entstandene Säureazid wird dann in einem organischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Äthanol einer thermischen Zersetzung unterworfen, während der Stickstoff abgespalten wird und eine intramolekulare Umlagerung zum Isocyanat bzw., bei Anwesenheit eines Alkohols, zum Urethan erfolgt. Die Isocyanate und die Urethane können leicht durch basische oder saure Hydrolyse in das gewünschte primäre Amin übergeführt werden.

Ebenfalls über Isocyanate verläuft der bekannte "Hofmann-Abbau" der Verbindungen der allgemeinen Formel V. Man setzt hierbei die Säureamide mit Alkalihypohalogeniten um. Bei der Hydrolyse des durch anionotrope Umlagerung gebildeten Isocyanats entsteht das gewünschte Amin neben Kohlendioxid.

Einen ähnlichen Verlauf nimmt der sogenannte "Lossen'sche Abbau" der Hydroxamsäuren gemäß allgemeiner Formel VI. Hier wird Wasser abgespalten, wobei zunächst das entsprechende Isocyanat entsteht, dessen Hydrolyse das gewünschte Amin liefert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI a können hergestellt werden, indem man einen Halbester der allgemeinen Formel VI b



in welcher R<sub>3</sub> eine Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen darstellt und n die oben genannte Bedeutung hat,

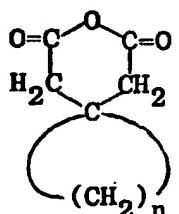
bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise zwischen 50°C und 100°C mit Hydroxylamin umgesetzt.

Die Verbindungen VI b können gemäß J. Chem. Soc. 1929, S. 713, hergestellt werden.

Da Aminosäuren amphoter sind, kommen als pharmakologisch verträgliche Salze für den Fall, daß R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, sowohl Salze mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure,

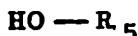
Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Ascorbinsäure in Frage, als auch, ausgehend von entsprechenden Hydroxyden oder Carbonaten, Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallen wie Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium. Es kommen auch Salze mit gegebenenfalls quaternären Ammoniumionen wie z.B. dem Tetramethylammoniumion in Frage. Für den Fall, daß  $R_3$  eine niedere Alkylgruppe darstellt, können selbstverständlich nur Salze mit Säuren gebildet werden.

Die als Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel IV verwendeten Verbindungen können hergestellt werden, indem man ein Säureanhydrid der allgemeinen Formel VII



in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

entweder mit Wasser oder mit einem Mol eines Alkohols der allgemeinen Formel VIII



(VIII),

in welcher  $R_5$  die oben genannte Bedeutung hat,

umgesetzt.

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel VII sind bekannt [J.C.S. 115, 686 (1919); Soc. 99, 446; J.C.S. 117, 639 (1920)].

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel V sind neben Verfahren zu deren Herstellung teilweise bekannt [Austral. J.C. 13, 127 (1960)] und können z.B. auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit Ammoniak umsetzt. Hierbei ist es vorteilhaft, bei möglichst niedriger Temperatur zu arbeiten. Es ist jedoch auch möglich, zunächst - wie oben beschrieben - einen Halbester herzustellen und die freie Carboxylgruppe beispielsweise zunächst mit Chlorameisensäureäthylester und anschließend mit Ammoniak umzusetzen.

In analoger Weise erhält man die Hydroxamsäuren gemäß der allgemeinen Formel VI durch Umsetzung des Anhydrids (VII) mit Hydroxylamin.

Aufgrund der niedrigen Toxizität können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in weiten Dosierungsgrenzen in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Poly-

- 11 -  
14

2626467

äthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzlich Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen Verbindungen dürfte parenteral 5 - 50 mg und enteral 20 - 200 mg betragen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist demgemäß auch ein Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I und deren pharmakologisch verträglichen Salzen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des Herstellungsverfahrens für die erfindungsgemäßen Substanzen:

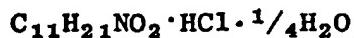
- 12 -

709852/0026

B e i s p i e l 1

1-(N,N-Dimethylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

4.5 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure werden in 150 ml Wasser gelöst und mit 8,5 ml 37 %iger wäßriger Formaldehydösung versetzt. Man hydriert in Gegenwart von 4,5 g Palladium-Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck. Die berechnete Menge Wasserstoff ist nach 3 Std. aufgenommen. Nach Filtration säuert man mit verd. Salzsäure auf pH 2 an und konzentriert im Vakuum. Durch Kristallisation des Rückstands aus Aceton/Äther erhält man 4,9 g (79 % d.Th.) 1-(N,N-Dimethylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure in Form des Hydrochlorids. Schmp. 140-142°C.



Ber.:	C	54.99	H	9.44	N	5.83	Cl	14.76 %
Gef.:		54.90		9.36		6.22		15.05 %

Die als Ausgangsprodukt verwendete 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure wird wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 7,28 g 1,1-Cyclohexan-diessigsäure-monomethyl-ester und 60 ml absolutem Aceton tropft man unter Röhren und Kühlung auf 0 °C 5,6 ml Triäthylamin in 16 ml absolutem Aceton und danach eine Lösung von 3,6 ml Chlorameisensäure-äthylester in 16 ml absolutem Aceton zu. Man lässt noch 30 Minuten bei 0 °C nach-

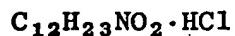
röhren und tropft dann eine Lösung von 3,4 g Natriumazid in 12 ml Wasser zu. Man röhrt noch 1 Stunde bei 0 °C, gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml eiskaltem Toluol. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat bei 0 °C getrocknet und anschließend in einen auf 100 °C vorgeheizten Kolben eingetropft. Das Gemisch wird zusätzlich noch eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach im Vakuum eingedampft. Der hinterbleibende rohe 1-Isocyanatomethyl-1-cyclohexanessigsäuremethylester wird mit 50 ml 20%iger Salzsäure 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten der Lösung entfernt man durch dreimalige Extraktion mit je 100 ml Chloroform das als Nebenprodukt gebildete 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäurelactam und engt die salzsaure wäßrige Lösung im Vakuum ein, wobei die 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure als Hydrochlorid kristallisiert.  
(Fp. 123 - 132 °C aus Aceton/Methanol/Äther)

B e i s p i e l 2

1-(N,N-Dimethylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch katalytische Hydrierung eine Lösung von 5,5 g 1-Aminomethyl-cycloheptanessigsäure und 9,6 ml 37%iger wäßriger Formaldehydlösung in 180 ml Wasser in Gegenwart von 5,5 g Palladium-Kohle (10 %) und entsprechende Aufarbeitung 4,97 g (67 % d.Th.) N,N-Dimethyl-1-aminomethylcycloheptanessigsäure in Form seines Hydrochlorids. Schmp. 185-8 °C.

2626467



Ber.:	C	57.70	H	9.68	N	5.61	Cl	14.19 %
Gef.:		57.75		9.60		5.51		14.23 %

Die als Ausgangsprodukt verwendete 1-Aminomethyl-cycloheptan-essigsäure wird wie folgt hergestellt:

13,7 g 1,1-Cycloheptandiessigsäureanhydrid werden mit 2,36 g absolutem Methanol in 10 ml Benzol versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum erhält man 15,9 g 1,1-Cycloheptan-diessigsäure-monomethylester. Diese werden in 100 ml absolutem Aceton gelöst und in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, zunächst mit 8,1 g Triäthylamin in 30 ml Aceton, danach mit 9,8 g Chlorameisensäure-äthylester in 30 ml absolutem Aceton und schließlich mit 6,5 g Natriumazid in 20 ml Wasser versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird gemäß Beispiel 1 extrahiert und die erhaltene Lösung des 1,1-Cycloheptandiessigsäure-monomethyl-ester-azids in Toluol zum Isocyanat umgelagert. Der erhaltene 1-Isocyanatomethyl-1-cycloheptanessigsäure-methylester wird 3 Stunden mit 20%iger Salzsäure am Rückfluß gekocht. Beim Einengen im Vakuum scheidet sich die 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure in Form ihres Hydrochlorids ab, welches aus Methanol/Aceton/Äthylacetat umkristallisiert wird (Fp. 69 ~ 72 °C).

B e i s p i e l 3

1-(N-Isopropylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

5 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure-Hydrochlorid werden in einem Gemisch von 60 ml Wasser und 30 ml Aceton in Gegenwart von 0,5 g Platindioxid bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Std. ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator und dampft im Vakuum ein. Kristallisation des Rückstands aus Isopropanol/Aceton liefert 5,2 g (88 % d.Th.) 1-(N-Isopropylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure in Form des Hydrochlorids vom Schmp. 175-80°C.



Ber.:	C	57.70	H	9.68	N	5.61	Cl	14.19 %
Gef.:		57.76		9.74		5,94		14.12 %

B e i s p i e l 4

1-(N-Isopropylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

1,11 g 1-Aminomethylcycloheptanessigsäure-Hydrochlorid werden in Analogie zur Verfahrensweise des Beispiels 3 in einer Lösung von 10 ml Wasser und 10 ml Aceton in Gegenwart von 0,1 g Platindioxid hydriert. Nach entsprechender Aufarbeitung und Kristallisation aus Isopropanol/Aceton erhält man

1-(N-Isopropylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure als Hydrochlorid  
(Schmp. 193-4°C (Subl. > 150°C).

B e i s p i e l 5

1-(N-n-Propylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

Eine Lösung von 0,86 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure und 1,16 g Propionaldehyd in 100 ml 95%igem Äthanol wird in Gegenwart von 0,85 g Palladium-Kohle (10 %) bei Raumtemperatur hydriert. Nach 1 Std. ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator, säuert mit verdünnter Salzsäure an und dampft im Vakuum ein. Kristallisation aus Aceton/Ather liefert 1-(N-n-Propylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure als Hydrochlorid. Schmp. 148-152°C.

B e i s p i e l 6

1-(N-n-Propylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man durch katalytische Hydrierung eines Gemisches aus 1,1 g 1-Aminomethylcycloheptanessigsäure und 1,16 g Propionaldehyd in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 1 g Palladium-Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und entsprechende Aufarbeitung 1-(N-n-Propylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure. Schmp. 182-183°C.

B e i s p i e l 7

1-(N-Äthylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man durch katalytische Hydrierung einer Lösung von 0,86 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure und 2,2 g Acetaldehyd in 100 ml Methanol in Gegenwart von 0,85 g Palladium-Kohle und entsprechende Aufarbeitung 1-(N-Äthylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure. Schmp. 172-173°C  
(Isopropanol/Äther)

B e i s p i e l 8

1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man durch katalytische Hydrierung von 1,85 g 1-Aminomethyl-cycloheptanessigsäure und 2,2 g Acetaldehyd in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 1,85 g Palladium-Kohle und entsprechende Aufarbeitung 1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure als Hydrochlorid (Schmp. 168-170°C)

B e i s p i e l 9

1-(N-n-Butylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man durch katalytische Hydrierung eines Gemisches von 0,86 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure und 1,44 g n-Butyraldehyd in 50 ml Äthanol (95 %) in Gegenwart von 0,8 g Palladium-Kohle 1-(N-n-Butylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure (Schmp. 142-154°C).

B e i s p i e l 10

1-(N-n-Butylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

In Analogie zu Beispiel 5 werden 0,93 g 1-Aminomethylcycloheptanessigsäure mit 1,44 g n-Butyraldehyd in 50 ml Äthanol in Gegenwart von 0,9 g Palladium-Kohle hydriert. Entsprechende Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton / Äther ergeben die 1-(N-n-Butylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure als Hydrochlorid (Schmp. 158-165°C).

B e i s p i e l 11

1-(N-Benzylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

Variante A

0,86 g 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure werden in 50 ml Äthanol (95 %) mit 0,64 g Benzaldehyd in Gegenwart von 0,1 g Platindioxid hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben. Nach Kristallisation aus Aceton/Äther erhält man 1-(N-Benzylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure als Hydrochlorid (Schmp. 125 - 135°C).

Variante B

386 mg Natriumsalz der 1-Aminomethylcyclohexanessigsäure in 2 ml H<sub>2</sub>O, hergestellt aus der freien Aminosäure durch Zugabe einer äquivalenten Menge Natriumhydroxid in Wasser, werden mit 0,21 ml Benzaldehyd versetzt. Man lässt bei Raumtemperatur röhren, bis die Lösung homogen wird. Anschließend werden unter Röhren 75 mg Natriumcyanoborhydrid portionsweise eingetragen. Nach einstündigem Röhren wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und i.V. eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Aceton/Äther erhält man 1-(N-Benzylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure vom Schmp. 125-35°C. (Hydrochlorid)

B e i s p i e l 12

1-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

500 mg 1-(N-Benzylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure-Hydrochlorid (vgl. Beispiel 11) werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 1,68 ml einer 1N Natronlauge versetzt. Diese Lösung wird zu einer vorhydrierten Lösung von 500 mg Platindioxid in 10 ml Wasser gegeben. Nach Zusatz von 1 ml 37%iger Formalinlösung wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach ca. 2 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure i.V. ein. Überschüssiger Formaldehyd wird durch wiederholtes Eindampfen mit Wasser entfernt. Kristallisation des Rückstands aus Aceton/Äther liefert 1-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure-Hydrochlorid vom Schmp. 150-7°C.

B e i s p i e l 13

1-(N-Methylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure

178 mg 1-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure-Hydrochlorid werden in 25 ml Äthanol in Gegenwart von 0,2 g Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.V. bei 20°C eingedampft. Kristallisation des Rückstands aus Aceton/Äther ergibt die 1-(N-Methylaminomethyl)-cyclohexanessigsäure in Form des Hydrochlorids vom Schmp. 160-2°C.

- 21 -

24

2626467

B e i s p i e l 14

1-(N-Äthyl-N-methylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

1 g 1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-Hydrochlorid (vgl. Beispiel 8) wird in 60 ml Wasser gelöst und mit 4 ml 1N Natronlauge versetzt. Nach Zusatz von 2 ml 37%iger Formalinlösung wird das Gemisch in Gegenwart von 1 g Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach ca. 2 Stunden ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Man arbeitet wie in Beispiel 12 auf und erhält durch Kristallisation aus Aceton/Äther 1-(N-Äthyl-N-methylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure in Form des Hydrochlorids vom Schmp. 148-53°C.

B e i s p i e l 15

1-(N-Cyclohexylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

Eine Lösung von 925 mg 1-Aminomethylcycloheptanessigsäure und 982 mg Cyclohexanon in 50 ml 90%igem wäßrigem Methanol wird in Gegenwart von 0.8 g Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Aufarbeitung, wie in Beispiel 5 beschrieben, und Kristallisation aus wäßrigem Methanol liefern 1-(N-Cyclohexylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-Hydrochlorid vom Schmp. 198-204°C.

- 22 -

25

2626467

B e i s p i e l 16

1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-äthylester.

166 mg 1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-Hydrochlorid (vgl. Beispiel 8) werden in 5 ml absolutem Äthanol gelöst. Man leite gasförmigen Chlorwasserstoff ein und lässt die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Essigester/Äther /Hexan liefert 1-(N-Äthylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-äthylester in Form des Hydrochlorids vom Schmp. 110 - 118°C.

B e i s p i e l 17

1-(N-Benzylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure

Eine Lösung von 3 g 1-Aminomethylcycloheptanessigsäure-hydrochlorid und 13,86 ml 1N-Natronlauge in 150 ml Äthanol wird mit 3 g frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt und in Gegenwart von 2,3 g Platindioxid in Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Aufarbeitung wie in Beispiel 5 beschrieben und Kristallisation aus wässrigem Äthanol ergeben 1-(N-Benzylaminomethyl)-cycloheptanessigsäure-Hydrochlorid vom Schmp. 145-157°C.

709852/0026

- 23 -